



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 196 54 750 A 1**

⑤1 Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**A 61 K 31/565**

②1 Aktenzeichen: 196 54 750.4  
②2 Anmeldetag: 30. 12. 96  
④3 Offenlegungstag: 2. 7. 98

DE 196 54 750 A 1

⑦1 Anmelder:  
Zander, Helmut, Dr.med., 80802 München, DE

⑦4 Vertreter:  
Grünecker, Kinkeldey, Stockmair & Schwanhäusser,  
Anwaltssozietät, 80538 München

⑦2 Erfinder:  
gleich Anmelder

⑤6 Entgegenhaltungen:  
Yannuzzi, L.A. et al.: Risk factors for idiopathic macular holes. In: American Journal of Ophthalmology, (1994) 118/6 (754-861);  
Sperduto, R.D. et al.: Risk factors for neovascular age-related macular degeneration In: Arch. Ophthalmol., (1992) 110/12 (1701-1708);  
Klein, B.E. et al.: Are sex hormones associated with age-related maculopathy in women? The Beaver Dam Eye Study. In: Transactions of the American Ophthalmological society, (1994) 92 289-95, discussion 295-7;  
James, M., Feman, S.S.: Macular holes. In: Albrecht von Graefes Archiv für Klinische u. Experimentelle Ophthalmologie, (1980) 215 (1) 59-63;

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Verwendung von Wirkstoffen mit Östrogen-Wirkung zur Vorbeugung und Behandlung von Makuladegeneration

⑤7 Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue Vorbeugungs- und Behandlungsmöglichkeit der Makuladegeneration. Bei der erfindungsgemäßen Behandlung werden als Wirkstoffe Substanzen mit Östrogenwirkung eingesetzt.

DE 196 54 750 A 1

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue Vorbeugungs- und Behandlungsmethode der Makuladegeneration.

5 Makuladegeneration ist eine Erkrankung der Macula lutea der Retina – des Gelben Flecks der Netzhaut – meist beider Augen, die zu fortschreitendem Verlust der zentralen Sehschärfe führt. Heutzutage ist sie in Deutschland und anderen Industrieländern die häufigste Erblindungsursache.

Ätiologie und pathobiochemische Genese sind unbekannt und höchstwahrscheinlich heterogen. Erbliche Formen machen etwa drei Prozent aller Fälle aus. Toxische Retinopathien unter Einbeziehung der Makula werden als Komplikation einer Dauermedikation mit Chloroquin und Thioridazin beobachtet. In über 95% aller Fälle sind Menschen im höheren und hohen Lebensalter betroffen – daher auch die Bezeichnung "senile" Makuladegeneration. Die Prävalenz der senilen Makuladegeneration bei Menschen bis zum 65. Lebensjahr liegt in Deutschland zwischen ein und zwei Prozent.

Das Auftreten ophthalmoskopisch sichtbarer Drusen am Augenhintergrund kann ein frühes Risikozeichen sein. Kommt es zusätzlich zu einer Atrophie des makularen Pigmentepithels der Retina, spricht man von "trockener" Makuladegeneration. Aus dieser kann sich eine "feuchte" Makuladegeneration entwickeln mit Exsudation, subretinaler Neovaskularisation mit kleinen Blutungen und seröser Abhebung von Netzhaut mit Pigmentepithel. Endstadium ist die "scheibenförmige" oder "diskiforme" Makuladegeneration mit Ausbildung einer zentralen, prominenten Narbe.

15 Zum gegenwärtigen Zeitpunkt wird die Makuladegeneration hauptsächlich durch eine Laserbehandlung therapiert. Bei dieser Therapie werden jedoch die Krankheitsursachen nicht bekämpft, sondern lediglich die Folgen der Degeneration abgeschwächt.

20 Der vorliegenden Erfindung lag das technische Problem zugrunde, eine weitere Behandlungsmöglichkeit für die Makuladegeneration anzugeben, wobei insbesondere nicht nur die Folgen der Erkrankung gemildert werden sollen, sondern auch die Ursache der Erkrankung wirksamer bekämpft werden soll.

Es wurde überraschenderweise gefunden, daß ein Wirkstoff mit Östrogenwirkung das Auftreten der Krankheit bei Risikopatienten hinauszögern oder verhindern und bei schon eingetretener Krankheit deren Verlauf abmildern, also sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch wirken kann. Somit eröffnen Wirkstoffe mit Östrogenwirkung eine weitere Vorbeugungs- und Behandlungsmöglichkeit der Makuladegeneration.

Vorzugsweise wird der Wirkstoff ausgewählt aus Östrogenen, pflanzlichen Phenolen mit Östrogenwirkung und synthetischen Verbindungen mit östrogenen Wirkung sowie deren Metaboliten mit östrogenen Wirkung. Es sind zahlreiche Wirkstoffe mit östrogenen Wirkung derzeit gewerblich erhältlich.

30 Ganz besonders gut geeignet sind Östradiol-17 $\beta$  und Östradiol-17 $\alpha$ , sowie deren pharmazeutisch geeignete Salze, insbesondere valeriansaure Salze.

Bei der Behandlung der Makuladegeneration mit den genannten Wirkstoffen sollten vorzugsweise Wirkstoffspiegel erzielt werden, bei denen mindestens 30 pg/ml, ganz besonders bevorzugt 60 pg/ml, im Serum erzielt werden. Diese Wirkstoffspiegel wurden in der Regel durch eine tägliche orale Dosis von 2 mg Wirkstoff erzielt.

35 Weitere gebräuchliche Applikationsformen umfassen die kutan resorbierbaren und parenteral injizierbaren Formulierungen.

Es hat sich insbesondere überraschenderweise gezeigt, daß die Behandlung der Makuladegeneration mit den genannten Wirkstoffen bei Männern gute Erfolge erzielte.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

40 Für die Behandlung der Patienten mit Makuladegeneration wurden handelsübliche Östrogen-Präparate eingesetzt.

Vorzugsweise wird eine Kombination an Wirkstoffen mit Östrogenwirkung eingesetzt.

Die behandelten Patienten waren in der Regel zwischen 50 und 60 Jahre alt und litten unter fortschreitender Makuladegeneration.

45 Bei einer Patientin war das rechte Auge bereits erblindet und das linke Auge ging seit einigen Wochen von der trockenen in die feuchte Form der Makuladegeneration über. Die Patientin bemerkte den schleichenden Fortgang der Erkrankung durch das Auftreten von Metamorphopsie (d. h. Verzerrtsehen). Diese feuchte Makuladegeneration konnte erfolgreich mit Östradiol-17 $\beta$  behandelt werden. Das Fortschreiten der Makuladegeneration konnte erheblich verlangsamt werden.

50 Die folgende Zusammenstellung zeigt beispielhafte klinischchemische Daten von Patienten, bei denen Makuladegeneration diagnostiziert worden war.

# DE 196 54 750 A 1

## Beispiel 1

Untersuchter Parameter im Serum	Ergebnis	Dimension	Richtwerte
Coeruloplasmin	33	mg/dl	15-60
Transferrin	327	mg/dl	20-360
Ferritin	29,0	ng/ml	25-200
Alpha-1-Antitrypsin	245	mg/dl	190-350
CRP quantitativ	<0,3	mg/dl	<1,0
C3-Proaktivator	0,19	mg/ml	0,17-0.42
Alpha-1-Glycoprotein	76,3	mg/dl	55-140
Östradiol (Postmenopause)	7,0	pg/ml	10-35
Kupfer	141	µg/dl	65-165
Zink (AAS)	0,96	mg/l	0,6-1,2
Selen	100,2	µg/l	53-105

## Richtwerte für Östradiol

follikuläre Phase	30-120 pg/ml
ovulatorischer Peak	150-350 pg/ml
luteale Phase	100-210 pg/ml
Postmenopause	10- 35 pg/ml
Osteoporoseprophylaxe	25-100 pg/ml

## Beispiel 2

Untersuchter Parameter im Serum	Ergebnis	Dimension	Richtwerte
DHEA-S (60-69 J)	2924	ng/ml	130 -1300
FSH (Postmenopause)	114,5	U/l	35 - 131
Östradiol (Postmenopause)	5,47	pg/ml	10 - 35

Richtwerte für Östradiol wie im Beispiel 1.

## Beispiel 3

Untersuchter Parameter im Serum	Ergebnis	Dimension	Richtwerte
DHEA-S (60 -69 J)	1356	ng/ml	130 -1300
FSH (Postmenopause)	126	U/l	35 - 131
Östradiol (Postmenopause)	7,99	pg/ml	10 - 35
Testosteron (Postmenopause)	0,34	ng/ml	0,1 - 0,8
Vitamin E (Tocoferol)	27,4	mg/l	5 - 16

Richtwerte für Östradiol wie im Beispiel 1.

## Patentansprüche

1. Verwendung von mindestens einem Wirkstoff mit Östrogenwirkung zur Vorbeugung und/oder Behandlung der Makuladegeneration.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ausgewählt wird aus Östrogenen, pflanzlichen Phenolen mit Östrogenwirkung, synthetischen Verbindungen mit Östrogenwirkung sowie Metaboliten der genannten Wirkstoffe mit östrogener Wirkung.

3. Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ausgewählt wird aus Östradiol-17 $\beta$ , Östradiol-17 $\alpha$ , sowie deren pharmazeutisch geeigneten Salzen, insbesondere valeriansauren Salzen.

4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoffspiegel im Blut auf mindestens 30 pg/ml, ganz besonders bevorzugt mindestens 60 pg/ml Serum, eingestellt wird.

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Vorbeugung und/oder Behandlung bei männlichen Personen erfolgt.

6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß eine Kombination an Wirkstoffen mit Östrogenwirkung eingesetzt wird.